

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 916**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/48** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/02** (2006.01)

**A61P 25/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2014** **E 14001978 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017** **EP 2952205**

54 Título: **Toxina botulínica para su uso en el tratamiento de la paratonia**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.11.2017**

73 Titular/es:

**KLEINER-FISMAN, GALIT (100.0%)**  
**235 Bedford Park Avenue**  
**Toronto, ON M5M 1J4, CA**

72 Inventor/es:

**KLEINER-FISMAN, GALIT**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 642 916 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Toxina botulínica para su uso en el tratamiento de la paratonía

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a toxinas botulínicas para su uso en el tratamiento de la paratonía. En particular, la presente invención se refiere al tratamiento de la paratonía por administración local de una toxina botulínica a un músculo de un paciente.

**Antecedentes de la invención**

10 A menudo se supone que la demencia es un trastorno sólo del deterioro cognitivo, sin embargo, a menudo se ve acompañada de una discapacidad motora significativa debido en parte a la "paratonía", una forma de aumento del tono muscular. Primeramente observada por Dupre en 1910 (Dupre, E., Rev. Neurol. 1910; 20:54-56), se caracterizó como "una incapacidad para relajar los músculos en el contexto del deterioro cognitivo". La paratonía ejerce sus efectos incrementando la resistencia muscular de forma reflexiva cuando la extremidad se mueve pasivamente, aunque puede fluctuar en su gravedad dependiendo del nivel de relajación. En la demencia avanzada, el aumento del tono también puede existir en reposo y mantiene el músculo en un estado acortado prolongado que conduce a posturas fijas (contracturas). Se ha estimado que la paratonía está presente en el 5% de aquellos con deterioro cognitivo leve y en el 100% en aquellos con demencia avanzada (véase, por ejemplo, Hobbelen et al., Int. Psychoger. 2008, 20: 840 - 852; Franssen y col., Arch. Neurol. 1993, 50: 1029 - 1039; Souren et al., J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 1997, 10: 93 - 98; y Hobbelen et al., BMC Geriatr. 2007, 7:30).

20 Algunas de las consecuencias de las posturas fijas incluyen las dificultades en el lavado, el vestir, la alimentación y la proporción de cuidados generales a las personas totalmente dependientes, aumentando la carga del cuidador. Las contracciones a menudo conducen a la ruptura de la piel, infecciones y dolor al movimiento, lo que reduce el confort y la calidad de vida. Una vez que las contracturas se han desarrollado, los tratamientos médicos son generalmente inútiles. Sin embargo, las contracturas pueden ser evitadas o retrasadas, si la paratonía es reconocida y tratada.

25 Las toxinas botulínicas, en particular la toxina botulínica de tipo A, se han utilizado ampliamente para tratar estados hipertónicos tales como la distonía, por ejemplo la distonía craneal (por ejemplo, blefaroespasma, distonía oromandibular), distonía cervical (por ejemplo, tortícolis espasmódica) y distonía laríngea (por ejemplo, disfonía espasmódica) y espasticidad (p. ej., espasticidad después del accidente cerebrovascular). La toxina botulínica es una exotoxina producida por la bacteria *Clostridium botulinum* que se une específicamente a los terminales nerviosos colinérgicos presinápticos e inhibe la liberación del neurotransmisor acetilcolina de una manera dependiente de la dosis (Kao et al., Science 1976, 193: 1256-1258). Esto da lugar a una parálisis local y, por lo tanto, a la relajación de los músculos afligidos por el estado hipertónico, tal como la distonía y la espasticidad. Las inyecciones de botulinum son generalmente bien toleradas, tienen efectos secundarios mínimos, y son eficaces durante aproximadamente 3 meses con un efecto máximo que ocurre después de aproximadamente 4 a 6 semanas.

35 Actualmente, la terapia principal para la paratonía es la terapia del movimiento pasivo (PMT), que tiene como objetivo disminuir el tono muscular alto y mantener la amplitud de movimiento de las articulaciones afectadas. Sin embargo, hay dudas generales sobre los efectos beneficiosos de esta terapia ampliamente utilizada. Se observó que los pacientes ancianos frágiles, que a menudo muestran signos de malestar durante el tratamiento, son propensos a lesiones y no pueden utilizar activamente la movilidad recuperada. De hecho, un estudio piloto con PMT incluso mostró un aumento del tono muscular en el grupo PMT, en comparación con los controles, lo que indica una posible asociación con lesiones de las fibras musculares (Hobbelen et al., Nederlands Tijdschrift voor Fysiotherapie 2003, 113: 132-137). Un ensayo controlado aleatorio multicéntrico posterior para evaluar la eficacia de la PMT en pacientes con demencia con paratonía mostró que la PMT no tiene efectos beneficiosos sobre el tono muscular, pero muestra una tendencia hacia el empeoramiento de la rigidez de las articulaciones y de los miembros en comparación con los controles. La PMT, por lo tanto, no se recomienda como intervención en paratonía severa (Hobbelen et al., Int. Psychogeriatr. 2012, 24: 834 - 844). El documento US 2009/324647A1 se refiere a composiciones que comprenden toxina botulínica e hialuronidasa para el tratamiento de la espasticidad muscular de diferente etiología. El documento WO2010/013494 describe el uso de toxina botulínica para el tratamiento de diversos trastornos espásticos. Sin embargo, ninguno de ellos menciona o sugiere el tratamiento de la paratonía.

50 Por lo tanto, actualmente no hay ningún tratamiento efectivo disponible para los pacientes afectados con paratonía de tal manera que las actividades de la vida diaria (AVD) puedan ser facilitadas y las molestias y consecuencias de la inmovilidad puedan ser retrasadas o prevenidas.

**Sumario de la invención**

55 La presente descripción se refiere a una toxina botulínica para su uso en el tratamiento de la paratonía. En algunas realizaciones, por ejemplo, la paratonía es una forma de hipertonia que es diferente y que se puede distinguir de la rigidez y espasticidad del Parkinson.

Otras realizaciones, en particular con respecto a la dosis y al modo de administración, se exponen en las reivindicaciones.

La presente descripción se puede comprender más completamente con referencia a la siguiente descripción detallada de la presente invención, los ejemplos y los dibujos adjuntos.

5 Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un diagrama de flujo que muestra esquemáticamente el diseño de estudio del ensayo de cruce de un solo centro, doble ciego, controlado con placebo, con dos ciclos de tratamiento de 16 semanas cada uno.

La Fig. 2 es un gráfico que muestra las puntuaciones medias de la Escala de Carga del Cuidador (CBS) en sujetos tratados con incobotulinumtoxina A (■) y placebo (▲) como una función del tiempo. A: Puntuaciones generales de CBS. B: Subpuntuaciones CBS del vestir. C: Limpieza bajo las subpuntuaciones CBS de la axila (izquierda y derecha). D: Limpieza de las subpuntuaciones CBS de la palma (izquierda y derecha).

La Fig. 3 es un gráfico que muestra el rango de movimiento pasivo (PROM), representado por ángulos de articulación incrementados después del tratamiento con incobotulinumtoxina A (■) y placebo (▲) en función del tiempo. A: PROM de la abducción del hombro. B: PROM de la extensión del codo (izquierda y derecha). C: PROM de la extensión de los dedos (izquierda y derecha).

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención se basa en el hallazgo sorprendente de que el tratamiento con toxina botulínica proporciona una opción de tratamiento segura y eficaz para reducir la paratonía en un paciente, en particular en personas con discapacidad cognitiva avanzada con demencia avanzada. Específicamente, se encontró que la administración de la toxina botulínica, por ejemplo, mediante inyección intramuscular, puede aumentar el rango de movimiento y reducir las posturas involuntarias. Esto facilita las actividades de la vida diaria (AVD) y reduce la incomodidad del paciente. En particular, se encontró inesperadamente que el tratamiento con toxinas producía una mejora significativa en la escala de carga del cuidador (CBS) y que, por tanto, podía reducir la carga del cuidador en personas con rigidez paratónica.

En algunas realizaciones, los individuos a tratar son generalmente individuos tanto con deterioro cognitivo (demencia) como con paratonía; particularmente, en individuos ancianos frágiles con demencia avanzada y paratonía. El deterioro cognitivo de los pacientes con paratonía tratados de acuerdo con la presente invención puede ser, en algunas realizaciones, el resultado de la enfermedad de Alzheimer (AD), demencia vascular (VaD), demencia con cuerpos de Lewy (DLB), demencia frontotemporal (FTD), demencia vascular subcortical (SVD) o demencia mixta no especificada de otro modo (NOS). En algunas realizaciones, la paratonía a tratar dentro de esta invención puede caracterizarse o definirse por tener una puntuación de PAI (instrumento de evaluación paratónica)  $\geq 3$ .

La toxina botulínica utilizada en el tratamiento de la paratonía, en algunas realizaciones, no está particularmente limitada y abarca todos los serotipos conocidos (es decir, los tipos A, B, C, D, E, F y G) y sus subtipos, ya sea del complejo de la toxina (es decir, el polipéptido neurotóxico acomplejado con las denominadas proteínas "no tóxicas") o el componente neurotóxico (es decir, el polipéptido neurotóxico ("150 kDa") sin ninguna proteína "no tóxica" o "complejante").

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una toxina botulínica para su uso en el tratamiento de la paratonía. El término "tratamiento", tal como se utiliza en el contexto de la presente invención, se refiere ampliamente a cualquier método usado para aliviar, retrasar el inicio o reducir la gravedad o incidencia de una enfermedad, trastorno o condición o síntoma de la misma.

El término "paratonía", como se usa en el presente documento, se refiere generalmente a una forma de hipertonia con una resistencia variable involuntaria durante el movimiento pasivo. Esto es, el hecho de intentar mover una extremidad de una persona afligida con paratonía generalmente resulta en que la persona se resiste involuntariamente al movimiento (también conocido en alemán como "Gegenhalten"). El grado de resistencia generalmente varía dependiendo de la velocidad de movimiento (por ejemplo, una menor resistencia al movimiento lento y una alta resistencia al movimiento rápido), y el grado de paratonía es generalmente proporcional a la cantidad de fuerza aplicada. Además, la resistencia al movimiento pasivo es generalmente en cualquier dirección y generalmente no hay fenómeno de navaja.

Además, se señala que, dentro de la presente invención, el término "paratonía" se refiere a un estado, condición o enfermedad definido, que es distinto y no se superpone a otros trastornos neurodegenerativos. En particular, la paratonía difiere de la espasticidad y de la rigidez parkinsoniana (también llamada de "tubería de plomo"). En el contexto de la presente invención, el término "espasticidad" puede definirse como un trastorno motor caracterizado por un aumento dependiente de la velocidad en el reflejo del estiramiento tónico con tirones exagerados del tendón y el término rigidez de Parkinson se puede definir como una resistencia al movimiento pasivo de la extremidad, mediante la cual el grado de resistencia es constante, ya sea que la extremidad se mueva lenta o rápidamente (como cuando se dobla una tubería de plomo).

Por lo tanto, dentro del marco de la presente invención, la paratonía puede distinguirse de la espasticidad, por ejemplo, observando una falta de reflejos tendinosos profundos exagerados y/o una falta de respuesta de navaja. Además, la paratonía se puede distinguir de la rigidez parkinsoniana, por ejemplo, en que la cantidad de resistencia en la rigidez del Parkinson no varía con la velocidad del movimiento. Por lo tanto, la toxina botulínica utilizada en la presente invención es generalmente para uso en el tratamiento de paratonía que no está asociada con la espasticidad ni con la rigidez parkinsoniana, o para su administración a un paciente que tiene paratonía pero que no sufre de espasticidad ni de rigidez parkinsoniana.

La causa subyacente para el desarrollo de la paratonía no se conoce. Sin embargo, la patología subyacente generalmente se considera diferente a la de la espasticidad y la rigidez del Parkinson. La paratonía es una condición independiente (o separada) que, en particular en etapas avanzadas, contribuye a la causa de la disminución de la movilidad funcional observada en las personas afectadas por la demencia.

Dentro del contexto de la presente invención, la paratonía a tratar no se limita a una etapa o gravedad particular. Como se señaló anteriormente, la paratonía se observa generalmente en el establecimiento de un deterioro cognitivo como la demencia, y su gravedad generalmente aumenta con la progresión de la demencia. En otras palabras, la naturaleza de la paratonía típicamente cambia con la progresión de la enfermedad demencial. Mientras que la paratonía ejerce sus efectos aumentando la resistencia muscular de manera reflexiva cuando una extremidad se mueve pasivamente, en la demencia avanzada, también puede existir un tono aumentado en reposo y mantener el músculo en un estado acortado prolongado que conduce a posturas fijas (contracturas).

Por ejemplo, la asistencia activa (también conocida en alemán como "Mitgehen") es más común al comienzo en el curso de la demencia degenerativa, mientras que la resistencia activa es más común más tarde en el transcurso de la enfermedad. Se contempla que la presente invención aborde todas estas diferentes etapas o grados de gravedad de la paratonía. Sin embargo, el tratamiento con toxina botulínica descrito por la presente invención es particularmente útil para tratar pacientes con demencia de moderada a grave, en particular ancianos con demencia de moderada a grave y/o pacientes (por ejemplo, pacientes ancianos) con demencia avanzada y paratonía con posturas involuntarias que interfieren en la capacidad de proporcionar atención y/o causar sufrimiento al paciente.

En algunas realizaciones, el tratamiento con toxina botulínica descrito por la presente invención se refiere a las etapas posteriores de la paratonía diagnosticada usando el Instrumento de Evaluación de Paratonía (PAI). Específicamente, la paratonía a tratar ha sido diagnosticada preferiblemente con una puntuación PAI  $\geq 3$ , más preferiblemente  $\geq 4$ . En los individuos con una gravedad correspondiente a una PAI  $\geq 3$  o  $\geq 4$ , la paratonía típicamente resulta en posturas involuntarias que interfieren en el cuidado, comprometiendo el confort y/o aumentando la carga del cuidador.

El PAI es una herramienta de evaluación confiable para diagnosticar la paratonía y distinguirla de la rigidez y espasticidad del Parkinson después del accidente cerebrovascular (Hobbelen et al., Int. Psychogeriatr. 2008, 20: 840 - 852). La paratonía se diagnostica cuando se cumplen los siguientes criterios: 1) hay una resistencia variable involuntaria; 2) el grado de resistencia varía dependiendo de la velocidad del movimiento (por ejemplo, una baja resistencia por movimiento lento y una alta resistencia por movimiento rápido); 3) la resistencia al movimiento pasivo puede ser en cualquier dirección; 4) no hay fenómeno de navaja; y 5) la resistencia se siente en dos direcciones de movimiento en una extremidad o en dos miembros diferentes.

En algunas realizaciones de la presente invención, la paratonía a tratar en este documento puede ser preferiblemente una paratonía que afecta a una extremidad superior y/o inferior, especialmente a las piernas y/o a los brazos. En algunas realizaciones, por ejemplo, el músculo de la extremidad superior afectado por la paratonía elegido para la administración de la toxina botulínica puede seleccionarse, entre otros, de bíceps braquial, braquiorradial, pectoral mayor, flexor digitorum superficial, flexor largo del dedo, tríceps, lumbricales, flexor carpi ulnaris, y el oponente pollicis. En algunas realizaciones, por ejemplo, los músculos de la extremidad superior conducen a problemas de postura.

En algunas realizaciones, por ejemplo, el músculo del miembro inferior afectado por la paratonía elegido para la administración de la toxina botulínica puede seleccionarse, entre otros, de isquiotibiales, cuádriceps, aductor largo, aductor magno, gastrocnemio, flexor largo del dedo, tibial posterior, extensor largo de los dedos, extensor del dedo gordo largo, tibial anterior, flexor del dedo corto, extensor del dedo corto e iliopsoas.

De acuerdo con la presente invención, el paciente a tratar dentro de la presente invención (el paciente o grupo de pacientes diana) es generalmente un individuo que tiene paratonía como una complicación del deterioro cognitivo (es decir, demencia). El término "demencia", como se usa en el presente documento, se refiere generalmente a cualquier pérdida de capacidad mental suficientemente severa para interferir con las actividades normales de la vida diaria. Dentro de la presente invención, la "demencia" puede ser diagnosticada de acuerdo con los criterios IV-TR del Manual Estadístico de Diagnóstico (Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM IV, 4ª ed., Washington DC: American Psychiatric Association, 1994). Mientras que la paratonía también se observó en pacientes con demencia leve (es decir, en una etapa temprana de la demencia), la presente invención, en algunas realizaciones, tiene por objeto tratar la paratonía de pacientes que tienen demencia de moderada a grave, particularmente de pacientes con paratonía que tienen una demencia en una etapa grave o tardía y más

particularmente de los pacientes con demencia y paratonia que experimentan posturas involuntarias que interfieren en la capacidad de proporcionar atención y/o causar sufrimiento al paciente.

5 La "demencia", en el sentido de la presente invención, también puede diagnosticarse utilizando la Escala Global de Deterioro (GDS) de Reisberg (Reisberg et al., Am. J. Psych. 1982, 139: 1136-1139), en donde la demencia se puede caracterizar por una puntuación GDS de  $\leq 6$ . Sin embargo, dentro de la presente invención, la escala GDS se utiliza más típicamente para evaluar o clasificar la gravedad de la demencia (escala de 7 puntos). La GDS determina el deterioro cognitivo en la demencia, desde la cognición normal (etapa 1) hasta el deterioro cognitivo muy severo (estadio 7). En este caso, una puntuación GDS de 3 y 4 se considera como demencia leve, una puntuación GDS de 5 como demencia moderada y una puntuación GDS de 6 ó 7 como demencia severa.

10 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a la toxina botulínica para su uso en el tratamiento de la paratonia en un paciente que sufre de demencia de gravedad en etapa 3 ó 4 o superior, preferiblemente 5 o superior, más preferiblemente 6 ó 7 en la GDS. Esto generalmente se correlaciona en el caso que surgen posturas involuntarias que interfieren en la provisión de cuidados y que resultan en incomodidad u otras consecuencias de la inmovilidad.

15 Los pacientes objetivo o grupos objetivo de pacientes tratado por el tratamiento con toxina botulínica descritos por la presente invención también pueden caracterizarse por el ensayo "Mini-Mental State Examination" (MMSE) (Folstein et al., J. Psych. Res. 1975,12: 189 - 198). Este examen se utiliza para detectar el deterioro cognitivo (las puntuaciones MMSE oscilan entre 0 y 30). De acuerdo con la presente invención, un paciente con paratonia que se trata con toxina botulínica puede tener una puntuación MMSE de 24 a 28 (es decir, una demencia muy leve),  
20 preferiblemente una puntuación MMSE de 19 a 23 (es decir, una demencia leve), más preferiblemente una puntuación MMSE de 14 a 18 (es decir, moderadamente severa), y lo más preferiblemente una puntuación MMSE de 13 o menos o 10 o menos (es decir, una demencia grave).

Aunque la paratonia se observa en todos los tipos de demencia, la presente invención se refiere en algunas realizaciones a una toxina botulínica para su uso en el tratamiento de paratonia en un paciente que tiene deterioro  
25 cognitivo como resultado de la enfermedad de Alzheimer (AD), demencia vascular (VaD), demencia con cuerpos de Lewy (DLB), demencia frontotemporal (FTD), demencia vascular subcortical (SVD), o demencia mixta no especificada de otro modo (NOS).

En algunas realizaciones, la toxina botulínica es para utilizarse en el tratamiento de la paratonia en un paciente que sufre de la enfermedad de Alzheimer. Dicha enfermedad de Alzheimer puede ser diagnosticada como "Alzheimer probable" de acuerdo con los criterios del "National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/the Alzheimer's Disease and Related Disorders Associations" (NINCDS-ADRDA), como es conocido por los  
30 expertos en la técnica.

La gravedad de dicha enfermedad de Alzheimer puede estar en el rango de moderado a severo, lo que corresponde a una puntuación de 14 o menos en la escala del Mini-Mental State Examination (MMSE, escala 0-30) y es, en algunas realizaciones, la enfermedad de Alzheimer grave caracterizada por una puntuación MMSE menor de 10. Dicha demencia frontotemporal (FTD) puede ser diagnosticada según criterios de consenso descritos en Neary et al. (Neurology 1998, 51: 1546 - 1554), y demencia vascular subcortical (SVD) de acuerdo con los criterios modificados de NINDS - AIREN (Erkinjuntti et al., J. Neural. Transm. Supl. 2000, 59: 23 - 30).

De acuerdo con la presente invención, la toxina botulínica utilizada no está particularmente limitada y pretende referirse a cualesquiera formas y tipos de toxina botulínica. En particular, la toxina botulínica puede seleccionarse entre las toxinas botulínicas de los tipos A, B, C<sub>1</sub>, D, E, F, G o mezclas de las mismas. También se pretende que la expresión "toxina botulínica", tal como se utiliza en la presente memoria, incluya tanto el complejo de toxina botulínica (el "complejo de toxina") como el "componente neurotóxico" de una toxina botulínica (o complejo de toxina botulínica).

45 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "complejo de toxina (botulínica)" se refiere a un complejo de alto peso molecular que comprende el componente neurotóxico de aproximadamente 150 kDa y, además, proteínas no tóxicas de Clostridium botulinum, incluyendo proteínas de hemaglutinina y no hemaglutininas. Por el contrario, la expresión "componente neurotóxico", como se usa en la presente memoria, se refiere al polipéptido neurotóxico del complejo de toxina (el polipéptido de "150 kDa") sin ninguna proteína no tóxica asociada. El complejo de toxina botulínica serotipo A está comercialmente disponible, por ejemplo, como Botox® (Allergan, Inc.) o como Dysport® (Ipsen, Ltd.). El componente neurotóxico puro está, por ejemplo, comercialmente disponible bajo el nombre comercial Xeomin® (Merz Pharmaceuticals GmbH).

Además, se contempla que la presente invención también abarque isoformas, homólogos, ortólogos y parálogos de  
55 toxina botulínica que muestren al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90% y hasta 60 %, hasta 70%, hasta 80%, hasta 90%, hasta 100% de identidad de secuencia con la toxina botulínica de tipo salvaje, por ejemplo, la toxina botulínica de tipo salvaje A. La identidad de secuencia puede calcularse mediante cualquier algoritmo adecuado para proporcionar resultados fiables, por ejemplo, utilizando el algoritmo FASTA (W.R.

Pearson y D.J. Lipman PNAS (1988) 85: 2444-2448). La identidad de secuencia puede calcularse comparando dos polipéptidos o dos dominios tales como dos dominios LC o fragmentos de los mismos.

Las toxinas botulínicas modificadas y recombinantes están también dentro del alcance de la presente descripción. Con respecto a los mutantes adecuados, se hace referencia a los documentos WO 2006/027207, WO 2009/015840, WO 2006/114308, WO 2007/104567, WO 2010/022979, WO 2011/000929 y WO 2013/068476.

Sin embargo, la presente descripción también se refiere a toxinas botulínicas, que están químicamente modificadas, p. ej., por pegilación, glicosilación, sulfatación, fosforilación o cualquier otra modificación, en particular de uno o más aminoácidos expuestos a la superficie o al disolvente. Las isoformas, homólogos, ortólogos, parálogos y mutantes recombinantes modificados adecuados para su uso en la presente invención son biológicamente activos, es decir, capaces de trasladarse a neuronas y escindir proteínas del complejo SNARE (p. ej., SNAP25), para ejercer sus efectos paralizantes musculares.

La actividad biológica se puede probar, por ejemplo, mediante un ensayo de proteasa SNAP-25, ensayo LD<sub>50</sub>, ensayo HDA, ensayo basado en células y similares. Por ejemplo, cualquier dominio de LC (cadena ligera), que muestre actividad proteolítica de más de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% y hasta 100% del dominio LC de tipo natural correspondiente en un ensayo SNAP-25 se considera "activo biológico" o "que exhibe actividad proteolítica" dentro del alcance de esta invención. Los ensayos de SNAP25 adecuados incluyen el "ensayo de liberación de fluorescencia GFP - SNAP25" (documento WO/2006/020748) o el "inmunoensayo de endopeptidasa de SNAP25 mejorado" (Jones et al., J. Immunol. Methods 2008, 329: 92 - 101). Los ensayos basados en células incluyen los métodos descritos en los documentos WO2009/114748 o WO 2013/049508.

La presente descripción se refiere además a un método para tratar la paratonía en un paciente, comprendiendo el método administrar localmente una cantidad terapéuticamente eficaz de toxina botulínica a un músculo del paciente. Este aspecto adicional está estrechamente relacionado con el primer aspecto de la presente invención y, por lo tanto, todos los comentarios, definiciones y explicaciones dados anteriormente en relación con el primer aspecto de la presente invención, en particular con respecto a la paratonía, también se aplican a este aspecto adicional. Igualmente, todos los comentarios, definiciones y explicaciones que se dan a continuación en relación con el aspecto adicional de la presente invención, en particular con respecto al modo o régimen de administración, también se aplican al primer aspecto.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a la cantidad de una toxina botulínica suficiente para producir resultados terapéuticos beneficiosos o deseados. La cantidad o dosis administrada de la toxina botulínica depende del modo de aplicación, el tipo de enfermedad, el peso del paciente, la edad, el sexo y el estado de salud, y los músculos que se eligen para la inyección dependiendo de qué postura cause el problema. Los diferentes músculos, dependiendo de su tamaño, generalmente requieren diferentes dosis. Una dosis adecuada puede oscilar entre 10 y 700 U, preferiblemente entre 50 y 500 U, y más preferiblemente entre 100 y 350 U de toxina botulínica. Tal como se usa en el presente documento, una "Unidad" o "U" es la cantidad de toxina botulínica, que mata al 50% de una población de ratones especificada después de una inyección intraperitoneal, es decir, el LD<sub>50</sub> i.p. de ratón (Schantz & Kauter, 1978). Los términos "Unidades" o "U" son intercambiables con el término "MU" o la expresión "Unidades de Ratón".

La administración puede ser única o múltiple, según sea necesario. En algunas realizaciones, si se utiliza el componente neurotóxico (puro) de una toxina botulínica, la administración puede ser más frecuente, por ejemplo, cada 4, 6, 8, 10 ó 12 semanas. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede administrarse en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones y no se pretende que esté limitada a ninguna formulación o vía de administración particular.

Dentro de la presente invención, la toxina botulínica se administra típicamente mediante la inyección local en un músculo de un paciente. El término "paciente", como se usa en la presente memoria, se refiere generalmente a un ser humano afectado con paratonía. "Paciente" puede usarse indistintamente en el presente documento con "sujeto" o "individuo", y también se pretende que tenga el mismo significado que "persona" que tiene o sufre o le aflige una paratonía. El músculo puede seleccionarse, pero no está limitado a, bíceps braquial, braquiorradial, pectoral mayor, flexor superficial del dedo, flexor profundo del dedo, flexor largo del pulgar, tríceps, lumbricals, ulnaris del carpo flexor y polen del oponente. La administración no se limita a ningún régimen, modo, forma, dosis e intervalo de administración particulares. Normalmente, la toxina botulínica se administra por inyección intramuscular local.

En algunas realizaciones, la toxina botulínica se administra preferiblemente, p. ej., por inyección local, en forma de una composición líquida. Esta composición líquida comprende, además de la toxina botulínica, al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "comprender", tal como se utiliza en este documento, pretende abarcar tanto el término abierto "incluir" como el término cerrado "consistir (en)". La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en este documento, se refiere a aquellos compuestos o sustancias que son adecuados para el contacto con los tejidos de mamíferos, especialmente humanos. El término "vehículo", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a diluyentes o vehículos necesarios, requeridos o deseados en una composición adecuada para el propósito pretendido, tal como la inyección intramuscular. Típicamente, el vehículo es agua o una solución tampón fisiológicamente aceptable.

Además, la composición puede comprender diversas otras sustancias, por ejemplo, proteínas estabilizantes (por ejemplo, albúmina, gelatina), azúcares, polímeros de carbohidratos, polioles (por ejemplo, glicerol, sorbitol), aminoácidos, vitaminas (por ejemplo, vitamina C), cinc, magnesio, agentes anestésicos (por ejemplo, agentes anestésicos locales como la lidocaína), tensioactivos, modificadores de la tonicidad y similares.

- 5 En algunas realizaciones, la composición comprende el componente neurotóxico (puro) y una o más de las sustancias o componentes opcionales mencionados anteriormente, en donde la composición está desprovista de cualquier otro componente proteínico del complejo de toxina botulínica clostridium.

La presente invención se ilustrará ahora con más detalle mediante el siguiente ejemplo no limitativo.

### **EJEMPLO**

- 10 El estudio presentado a continuación proporciona pruebas de que el tratamiento con toxina botulínica es capaz de reducir las posturas involuntarias y la carga del cuidador en pacientes ancianos con deterioro cognitivo (demencia). En particular, se encontró que el tratamiento con toxinas produjo una mejora significativa en la escala de carga del cuidador (CBS), la medida de resultado primaria del estudio, y el aumento del rango de movimiento alrededor de una articulación (rango de movimiento pasivo; PROM).

- 15 En general, los resultados obtenidos sugieren que la administración de la toxina botulínica en ancianos que requieren de cuidados completos como resultado de la paratonía asociada a la demencia proporciona una estrategia de tratamiento prometedora para mejorar de manera eficiente y segura la calidad de vida del paciente y reducir la carga del cuidador y reducir las consecuencias de la inmovilidad, como la ruptura de la piel, infecciones y llagas de presión entre otros.

### 20 Métodos

#### Sujetos

- El estudio comenzó en enero de 2011 y terminó en marzo de 2013. Los sujetos fueron elegibles para el estudio si tenían deterioro cognitivo severo como resultado de la enfermedad de Alzheimer (AD), demencia vascular (DMV), demencia frontotemporal (FTD) o demencia mixta no especificada de otra manera (NOS) y una puntuación de > 3 en el instrumento de evaluación de la paratonía (PAI) (Hobbelen et al., Int. Psychoger. 2008, 20: 840-852) con la consiguiente rigidez paratónica en un brazo(s) que interfiere en la provisión de cuidados. Los criterios de exclusión incluyeron etiologías alternativas para el aumento del tono tales como síndromes parkinsonianos que manifiestan rigidez o distonía, accidentes cerebrovasculares conocidos u otros déficits neurológicos focales, contracturas fijas de la extremidad afectada (evaluada clínicamente como sin movilidad en el rango de movimiento pasivo) o inyección con toxina botulínica en los 6 meses precedentes. El estudio fue aprobado por la Junta de Revisión de Ética del Centro de Atención Geriátrica de Baycrest. Todos los sujetos firmaron un consentimiento informado proporcionado por su poder notarial (POA).

#### Diseño del estudio

- El estudio fue un ensayo cruzado de un solo centro, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con dos ciclos de tratamiento de 16 semanas cada uno (total 32 semanas) (véase la Figura 1). Tras las evaluaciones basales y las inyecciones a las 0 y 16 semanas, las evaluaciones se realizaron a las 2, 6 y 12 semanas después de las inyecciones. Como se trataba de un diseño cruzado, cada sujeto recibió fármaco activo y placebo, con asignación al azar del orden de tratamiento.

- Los músculos y las dosis escogidas para la inyección se basaron en las características de la postura que causaba discapacidad (es decir, la magnitud de la flexión del codo, la abducción del hombro, la flexión del dedo, etc.) y el tamaño del músculo elegido para la inyección. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir hasta 300 U de incobotulinumtoxina A (Xeomin®, Merz Pharmaceuticals GmbH, lotes comerciales 150070 y 154617) diluida con solución salina al 0,9% hasta una concentración de 100 U/ml o placebo (solución salina al 0,9%). Las dosis administradas a cada músculo fueron consistentes con las dosis usadas en estudios de espasticidad. El placebo y el fármaco activo eran idénticos en el empaque y la apariencia. Los sitios de inyección dentro del músculo se determinaron de acuerdo con los puntos de referencia de la superficie para los puntos finales motores como se especifica en un libro de texto estándar de neuroanatomía (Delagi et al., Anatomic Guides for the Electromyographer. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1980). La electromiografía se utilizó para confirmar el aumento de la actividad muscular.

### 50 Medidas de los resultados

La medida de los resultados primarios fue la escala de la carga de los cuidadores (CBS), con medidas de los resultados secundarios incluyendo el rango pasivo de movimiento (PROM), la escala de evaluación global (GAS), la escala analógica visual (VAS) y la evaluación del dolor en demencia avanzada (PAINAD).

#### Resultados primarios

Escala de la carga del cuidador (CBS)

5 En la línea de base y a las 2, 6, 12, 16, 18, 22, 28 y 32 semanas, la carga del cuidador se clasificó usando la Escala de Carga del Cuidador (CBS), una escala funcional que aborda la limpieza de la palma, el corte de las uñas, vestirse y limpieza debajo de la axila. Utiliza una escala Likert de 5 puntos de 0 (sin dificultad) a 4 (no puede realizar la tarea) y luego se suma la puntuación de cada ítem para obtener una puntuación total de CBS (0-16) (Bhakta et al., J. Neurol., Neurosurg. and Psych. 2000, 69: 217 - 221).

Como cortarse las uñas no formaba parte del cuidado diario de la mañana en esta población, se omitió en las evaluaciones. Cada evaluación se realizó dos veces por semana de evaluación y las puntuaciones se promediaron en dos días.

10 Mediciones de resultados secundarios

Rango de movimiento pasivo (PROM) (medición del ángulo de la articulación)

15 Dada la naturaleza fluctuante de la paratonía, utilizando la Escala de Ashworth Modificada (MAS) (Brashear et al., New Engl. J. Med. 2002, 347: 395 - 400; Waardenberg et al., Nederlands Tijdschrift voor Fysiotherapie 1999, 102: 30-35), no es adecuada una escala validada para aumentar el tono debido a la espasticidad, una entidad estática. Por lo tanto, las mediciones de los ángulos de las articulaciones que reflejan el rango de movimiento se utilizaron como una medida sustitutiva de la gravedad de la paratonía.

Escala Global de Evaluación (GAS) y Escala Visual Analógica (VAS)

20 En cada visita de seguimiento, la respuesta general al tratamiento fue evaluada por los cuidadores utilizando la escala de evaluación global (GAS). Esta escala estima la mejora global o el empeoramiento del estado funcional general en comparación con el estado previo al tratamiento y, por lo tanto, no tiene medidas basales. Está anclado desde -4 = empeoramiento muy marcado de los síntomas a 0 = sin cambios a + 4 = abolición completa de los signos y síntomas (Ashford S. and Turner-Stokes L., Physiother. Res. Int. 2006, 11: 24-34).

25 La escala visual analógica (VAS) (Waltz C. y Lenz E., Measurement in Nursing Research, 2ª ed., Filadelfia: F.A. Davis, 1991), que representa la percepción del cuidador de la facilidad de la atención, fue completada por el cuidador profesional. El VAS se compone de una línea de 100 mm con anclas de 0 "dar atención a los residentes es muy difícil" y 100 "dar atención a los residentes es muy fácil"; las puntuaciones representan la distancia medida entre 0 y la marca hecha por el cuidador en la línea.

Evaluación del dolor en la demencia avanzada (PAINAD)

30 Se utilizó el instrumento de evaluación del dolor en la demencia avanzada (PAINAD) (Warden et al., JAMDA 2003, 4: 9-15) para evaluar si los tratamientos reducen el dolor en los pacientes cuando se realizan los cuidados de la mañana. La escala PAINAD consta de 5 ítems (respiración, vocalización negativa, expresión facial, lenguaje corporal y capacidad de consolación) anotados en una escala de 0-2 puntos y luego sumados para llegar a una puntuación total. Esta puntuación se promedió durante dos días de evaluaciones por semana. El personal del estudio registró la puntuación de PAINAD mientras observaba el cuidado de la mañana administrado por el cuidador profesional.

35 Seguridad

Los investigadores del estudio evaluaron los eventos adversos en cada evaluación. Un evento adverso grave se definió como un evento que fue fatal, con riesgo de muerte, inhabilitación u hospitalización obligatoria. Un evento adverso fue cualquier evento que fue reportado por los cuidadores del sujeto del estudio.

Análisis estadístico

40 En este estudio, 10 sujetos fueron elegidos a priori, lo que proporcionó una potencia estadística del 70-80% para detectar cambios medios entre 0,5-1,5 puntos en una escala de Likert de 5 puntos entre la base y 6 semanas bajo diferentes supuestos de desviación estándar (SD 0,5, 1, 1,5 ó 2). Esto permitió la detección de cambios clínicamente significativos en la medición con tratamiento incluso con un tamaño de muestra relativamente pequeño.

45 Mientras que el análisis de varianza (ANOVA) se utiliza a menudo para el análisis de los datos del ensayo cruzado, se utilizaron en este estudio técnicas de modelado mixto con el fin de utilizar toda la información disponible recogida en los sujetos del estudio durante los períodos de intervención y control. También se utilizó un modelo mixto para abordar la heterogeneidad entre los estudios entre los pacientes en cuanto a la gravedad de la paratonía, las dosis inyectadas, qué músculos fueron inyectados y la variabilidad del cuidador, mediante la introducción de efectos aleatorios específicos del paciente (es decir, intercepciones aleatorias). Se asumió que el efecto del tratamiento estaba presente 6 semanas después de la inyección, lo que es consistente con otros estudios.

50 Se usó la prueba de razón de verosimilitud para determinar si era necesario tratar a los sujetos como un efecto aleatorio y se calculó el criterio de información bayesiano para ayudar a determinar el ajuste del modelo. Se utilizó ANOVA para evaluar la eficacia del tratamiento con la consideración de los factores del paciente, la secuencia, la

interacción de la secuencia por tratamiento, el período, y los efectos de la interacción del período-por-tratamiento. Para dar cuenta de la naturaleza fluctuante de la gravedad de la paratonía, las mediciones se realizaron dos veces (durante un período de dos días) con valores medios de las dos mediciones utilizadas para evaluar los resultados. Esto proporcionó una oportunidad para evaluar la fiabilidad de las medidas, que se realizó a través del cálculo de los coeficientes de correlación intra-clase.

5

Resultados

Sujetos

10

Diez sujetos fueron incluidos en el estudio. La información demográfica de referencia de los sujetos se incluye en la Tabla 1. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a cada secuencia de tratamiento. No hubo diferencias significativas en las características de los sujetos en las dos asignaciones de secuencia de tratamiento (véase la Tabla 2). Un sujeto en la secuencia toxina botulínica - placebo (sujeto 4) murió durante la semana 10 del estudio. Los datos sobre este sujeto sólo se recogieron e incluyeron hasta la semana 6.

Tabla 1. Datos demográficos de los sujetos

Sujeto	Edad [años]	Género [V/M]	Diagnóstico	Duración de la enfermedad [años]	PAI	Dosis toxina† total [U/ml]
1	84	M	EA*	9	3	200
2	96	M	EA	11	4	300
3	86	M	FTD§	5	2	300
4	88	M	EA	11	3	300
5	76	M	EA	8	3	240
6	93	V	EA	8	3	300
7	88	M	EA	8	3	175
8	69	M	EA	6	3	300
9	89	M	EA	12	3	175
10	85	M	EA	10	3	300
Promedio ± SD	85,30 ± 8,00			8,80 ± 2,25	3 ± 0,47	259 ± 55,82

\*EA = enfermedad de Alzheimer

15

§FTD = demencia frontotemporal

†toxina = incobotulinumtoxinaA

Tabla 2. Características del sujeto por asignación al tratamiento

Característica	Secuencia 1 (Placebo-IncoBTA*) (n = 5)	Secuencia 2 (IncoBTA*-Placebo) (n = 5)	Valor P
Edad			
Promedio (años)	84,6 (intervalo 69-96)	86,0 (intervalo 75-93)	P = 0,800
Desviación estándar			
Género			
Varón (n)	0	1	P = 0,347
Mujer (n)	5	4	

Característica	Secuencia 1 (Placebo-IncoBTA*) (n = 5)	Secuencia 2 (IncoBTA*-Placebo) (n = 5)	Valor P
Diagnóstico			
EA (n)	5	4	P = 0,347
FTD (n)	0	1	
Duración de la enfermedad			
Promedio (años) ± Desviación estándar	9,60 ± 2,30	8,00 ± 2,12	P = 0,286
PAI			
Promedio (años) ± Desviación estándar	3,20 ± 0,45	2,80 ± 0,45	P = 0,195
CBS-Total (línea de base)			
Promedio (años) ± Desviación estándar	1,50 ± 0,15	1,93 ± 0,27	P = 0,209
Dosis Total Inco-BTA			
Promedio (años) ± Desviación estándar	255,00 ± 62,25	263,00 ± 55,63	P = 0,836

\* IncobotulinumtoxinA

#### Dosis e inyecciones

La distribución y las dosis de incobotulinumtoxina A inyectada se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Músculos y dosis inyectadas

Músculo	Unidades de incobotulinumtoxina (U) Media (min, max)	Pacientes inyectados n (%)
bíceps braquiales	50 (25, 100)	10 (100%)
Braquioradial	45 (25, 100)	5 (50%)
Pectoral mayor	90 (50, 125)	8 (80%)
Flexor del dedo superficial	75 (50, 90)	7 (70%)
Flexor del dedo profundo	35 (20, 50)	2 (20%)
Flexor largo del pulgar	15 (10, 25)	3 (30%)
Tríceps	50 (25, 50)	6 (60%)
Lumbricales	35 (30, 40)	2 (20%)
Flexor cubital del carpo	25 (25, 25)	1 (10%)
Oponente del pulgar	17,5 (15, 20)	2 (20%)

5

#### Resultados primarios

##### Carga del cuidador

La evaluación gráfica de las puntuaciones de CBS identificó puntuaciones totales y sub-puntuaciones medias reducidas (mejoradas) durante el intervalo de 2 a 6 semanas (efecto de pico) después de la inyección con

incobotulinumtoxina A (véase la Figura 2). Los modelos de regresión de efectos mixtos que evaluaron los efectos del tratamiento de 2 a 6 semanas después de la inyección identificaron un efecto significativo del tratamiento con incobotulinumtoxina A para la mayoría de los resultados incluyendo CBS (véase la Tabla 4).

5 Tabla 4. Resultados de los modelos mixtos de CBS, PROM, PAINAS, GAS y VAS a las dos y seis semanas después del tratamiento con incobotulinumtoxina

Medida de los resultados	N	Efecto del tratamiento (95% CI)	Valor P
<b>Escala de carga del cuidador</b>			
Puntuación total	10	-1,11 (de -2,04 a -0,18)	0,02
Vestido	10	-0,36 (de -0,59 a -0,12)	0,004
Limpieza bajo el brazo (izquierdo)	7	-0,50 (de -0,96 a -0,04)	0,034
Limpieza bajo el brazo (derecho)	7	-0,41 (de -0,79 a -0,04)	0,030
Limpieza de la palma (izquierda)	5	-0,25 (de -0,78 a 0,28)	0,4
Limpieza de la palma (derecha)	6	-0,05 (de -0,47 a 0,38)	0,8
<b>Rango de movimiento pasivo (PROM)</b>			
Extensión del codo (izquierdo)	6	27,67 (de 13,32 a 42,02)	<0,001
Extensión del codo (derecho)	8	22,07 (de 9,76 a 34,39)	<0,001
Flexión del codo (izquierdo)	4	9,94 (de -0,32 a 20,19)	0,06
Flexión del codo (derecho)	2	-5,81 (de -16,23 a 4,61)	0,3
Extensión del dedo (izquierdo)	5	19,85 (de 3,25 a 36,45)	0,02
Extensión del dedo (derecho)	6	23,56 (de 3,46 a 43,67)	0,02
Abducción del hombro (izquierdo)	7	11,92 (de 5,46 a 18,38)	<0,001
Abducción del hombro (derecho)	7	8,58 (de 3,73 a 13,43)	0,001
Abducción/extensión del pulgar (izquierdo)	3	17,75 (de -0,79 a 36,29)	0,06
Abducción/extensión del pulgar (derecho)	2	-0,50 (de -9,68 a 8,68)	0,9
<b>Otras Medidas Secundarias</b>			
Evaluación del dolor en la escala de demencia avanzada (PAINAD)	10	-0,09 (de -0,70 a 0,51)	0,8
Escala Global de Evaluación (GAS)	10	0,53 (de -0,07 a 1,13)	0,008
Escala visual analógica (VAS)	10	5,30 (de -4,64 a 15,23)	0,3

10 La toxina botulínica redujo la puntuación global de CBS en 1,11 ( $p = 0,02$ ); las subescalas del vestido se redujeron en 0,36 ( $p = 0,004$ ); y las puntuaciones para la limpieza bajo las axilas izquierda y derecha se redujeron en 0,50 ( $p = 0,03$ ), 0,41 ( $p = 0,03$ ). Hubo una reducción en la limpieza de las palmas izquierda y derecha de la mano 0,25 ( $p = 0,4$ ) y 0,05 ( $p = 0,8$ ), pero esto no alcanzó el nivel de significación. Por el contrario, el ANOVA que compara los efectos basales con los de las 6 semanas no encontró diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo en la puntuación total de CBS ( $p = 0,2$ ), aunque hubo mejoría significativa en el componente de vestido de CBS ( $p = 0,01$ ). No se detectaron efectos de periodo o secuencia. Los ajustes de los modelos fueron mejorados sin una pérdida sustancial de parsimonia con la incorporación de los efectos aleatorios del sujeto, como lo demuestra la reducción del criterio de información bayesiano, lo que sugiere que la heterogeneidad entre individuos en la enfermedad y la respuesta fue una consideración importante para explicar los efectos del tratamiento con toxina botulínica.

5 Con respecto a los resultados secundarios, se detectó una mejoría significativa en el rango de movimiento pasivo (PROM) representada por ángulos articulares aumentados en la mayoría de las articulaciones con modelos de efectos mixtos (véase la figura 3): La extensión del codo izquierdo y derecho aumentó 27,67 grados ( $p < 0,001$ ) y 22,07 grados ( $p < 0,001$ ), mientras que la extensión del dedo izquierdo y derecho aumentó 19,85 grados ( $p = 0,02$ ) y 23,56 grados ( $p = 0,02$ ). También se observaron mejoras en la abducción del hombro izquierdo y derecho en 11,92 grados ( $p < 0,001$ ) y 8,58 grados ( $p = 0,001$ ). No se encontraron efectos significativos en el tratamiento de GAS, VAS o PAINAD.

Confiabilidad

10 Todas las medidas utilizadas en este estudio parecen fiables sobre la base de la estimación de coeficientes de correlación intra-clase (ICC). Los ICC fueron altos para CBS, con reproducibilidad casi perfecta tanto para la puntuación total como para la puntuación del componente de vestido entre el día 1 y el día 2 de las evaluaciones. Las puntuaciones de limpieza, las mediciones de los ángulos de las articulaciones, GAS, VAS y PAINAD también demostraron una buena fiabilidad (véase la Tabla 5).

Tabla 5. Fiabilidad basada en la estimación de ICC

Medida de resultados	N	ICC
Escala de carga del cuidador (CBS)		
Puntuación total	10	0,935
Vestido	10	0,918
Limpieza bajo el brazo (izquierdo)	7	0,859
Limpieza bajo el brazo (derecho)	7	0,814
Limpieza de la palma (izquierda)	5	0,819
Limpieza de la palma (izquierda)	6	0,893
Rango de movimiento pasivo (PROM)		
Extensión del codo (izquierdo)	6	0,955
Extensión del codo (derecho)	8	0,829
Flexión del codo (izquierdo)	4	0,925
Flexión del codo (derecho)	2	0,820
Extensión del dedo (izquierdo)	5	0,803
Extensión del dedo (derecho)	6	0,691
Abducción del hombro (izquierdo)	7	0,900
Abducción del hombro (derecho)	7	0,920
Abducción/extensión del pulgar (izquierdo)	3	0,937
Abducción/extensión del pulgar (derecho)	2	0,716
Otras medidas secundarias		
Evaluación del dolor en la Escala de Demencia Avanzada (PAINAD)	10	0,927
Escala Global de Evaluación (GAS)	10	0,826
Escala Visual Analógica (VAS)	10	0,845

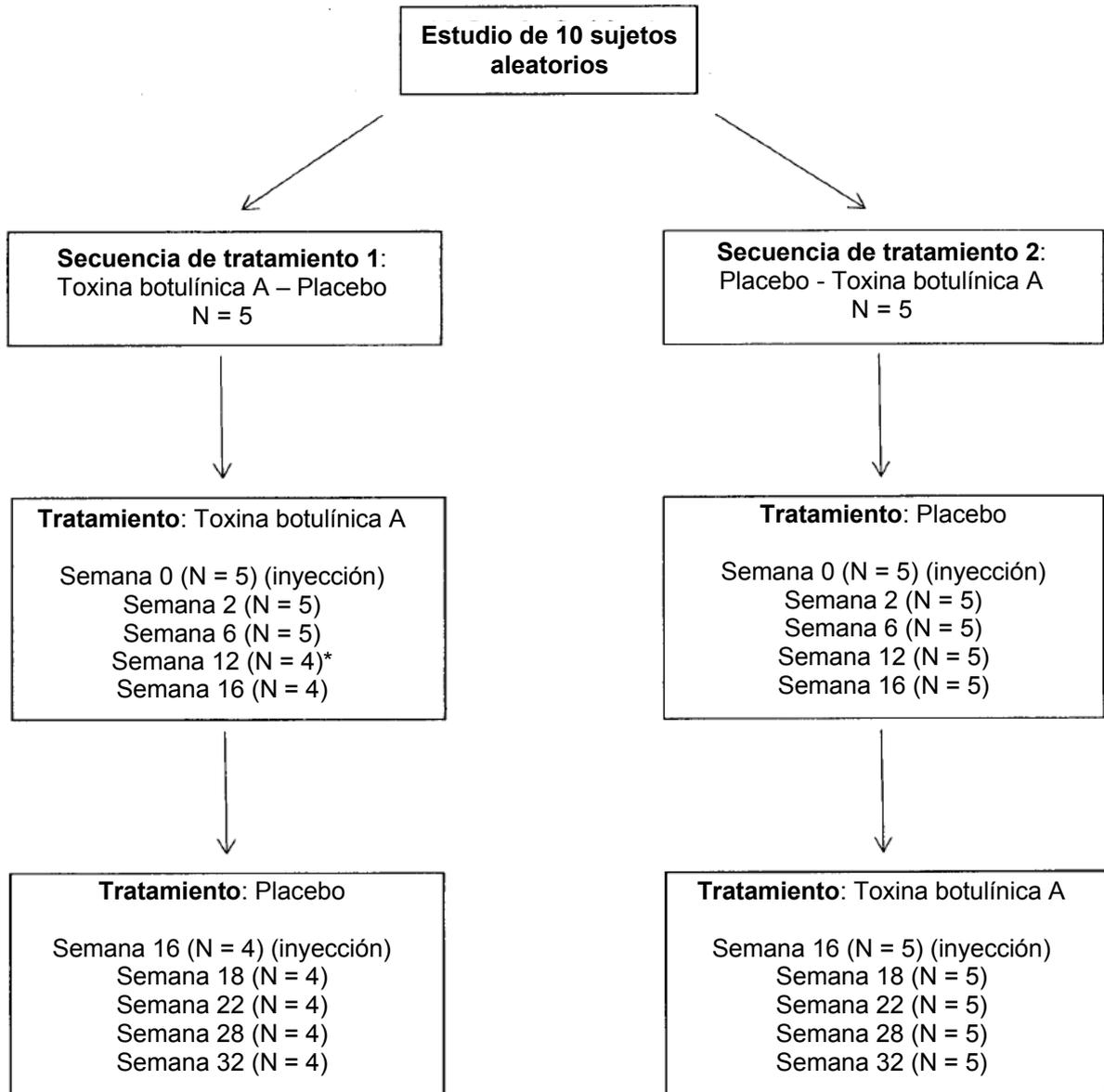
Seguridad

No hubo efectos adversos reportados por los cuidadores de los participantes del estudio. Un sujeto (sujeto 4) murió 10 semanas después del primer conjunto de inyecciones (tratamiento del brazo). El sujeto murió por causas naturales. Esto se consideró no relacionado con las inyecciones de toxina incobotulínica.

- 5 En resumen, los resultados presentados anteriormente sugieren que en personas cognitivamente impedidas con un aumento del tono muscular debido a la paratonía, la toxina botulínica A es una intervención segura que proporciona una reducción significativa de la carga del cuidador al reducir el tono y aumentar el rango de movimiento en las extremidades afectadas. Los efectos fuertes del tratamiento ya estaban presentes 2 semanas después de la inyección, y permanecieron fuertes hasta 6 semanas.
- 10 El potencial para impactar la carga del cuidador es un importante objetivo sanitario y económico-sanitario. En personas con deterioro cognitivo avanzado y dependencia total de cuidadores para todos los aspectos de la atención, se ha demostrado que la carga del cuidador es un fuerte predictor de la calidad de vida relacionada con la salud (Dowding et al., *Drugs & Aging* 2006, 23: 693-721).
- 15 Ha habido preocupación de que riesgos conocidos, como el deterioro de la deglución o las dificultades respiratorias, se mejorarían en esta población, pero en este estudio no se identificaron eventos adversos. La única fatalidad durante el ensayo ocurrió en un individuo de 88 años de edad y una investigación cuidadosa no reveló relación entre esta muerte y la terapia con toxina botulínica.
- 20 En conclusión, el presente estudio demuestra que los pacientes con experiencias de rigidez paratónica se benefician de la administración de la toxina botulínica, lo cual debe facilitar la prestación de cuidado mediante la preservación de la amplitud de movimiento. En un ensayo aleatorio, doble ciego, controlado con placebo descrito anteriormente, se encontraron efectos clínicos y estadísticamente significativos en la carga del cuidador, y se prevé que el uso de la toxina botulínica también proporcionaría beneficios consecuentes a través del retraso o la prevención de contracturas. Por lo tanto, la terapia con la toxina botulínica de la paratonía tiene el potencial de mejorar la calidad de vida relacionada con la salud en personas dependientes, cognitivamente impedidas y sus cuidadores. Dado el
- 25 aumento de la carga económica y social de la demencia, los resultados anteriores son prometedores.

**REIVINDICACIONES**

1. Una toxina botulínica para su uso en el tratamiento de la paratonía.
2. La toxina botulínica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que se ha diagnosticado que la paratonía tiene una puntuación de PAI (instrumento de evaluación de paratonía)  $\geq 3$ .
- 5 3. La toxina botulínica para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en la que la paratonía afecta a una extremidad superior y/o inferior.
- 10 4. La toxina botulínica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la paratonía está asociada con el deterioro cognitivo como resultado de la enfermedad de Alzheimer (AD), demencia vascular (VaD), demencia con cuerpos de Lewy (DLB), demencia frontotemporal (FTD), demencia vascular subcortical (SVD) o demencia mixta no especificada de otro modo (NOS).
5. La toxina botulínica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la toxina botulínica se administra localmente por inyección intramuscular.
6. La toxina botulínica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la toxina botulínica se administra en una cantidad de aproximadamente 10 a 700 unidades.
- 15 7. La toxina botulínica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la toxina botulínica se selecciona del grupo que consiste en toxina botulínica de los tipos A, B, C<sub>1</sub>, D, E, F, G y mezclas de los mismos.
8. La toxina botulínica para su uso según la reivindicación 7, en la que la toxina botulínica es la toxina botulínica de tipo A.
- 20 9. La toxina botulínica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la toxina botulínica es un complejo de toxina botulínica o el componente neurotóxico de un complejo de toxina botulínica.



\* El sujeto murió la semana 10

FIG. 1

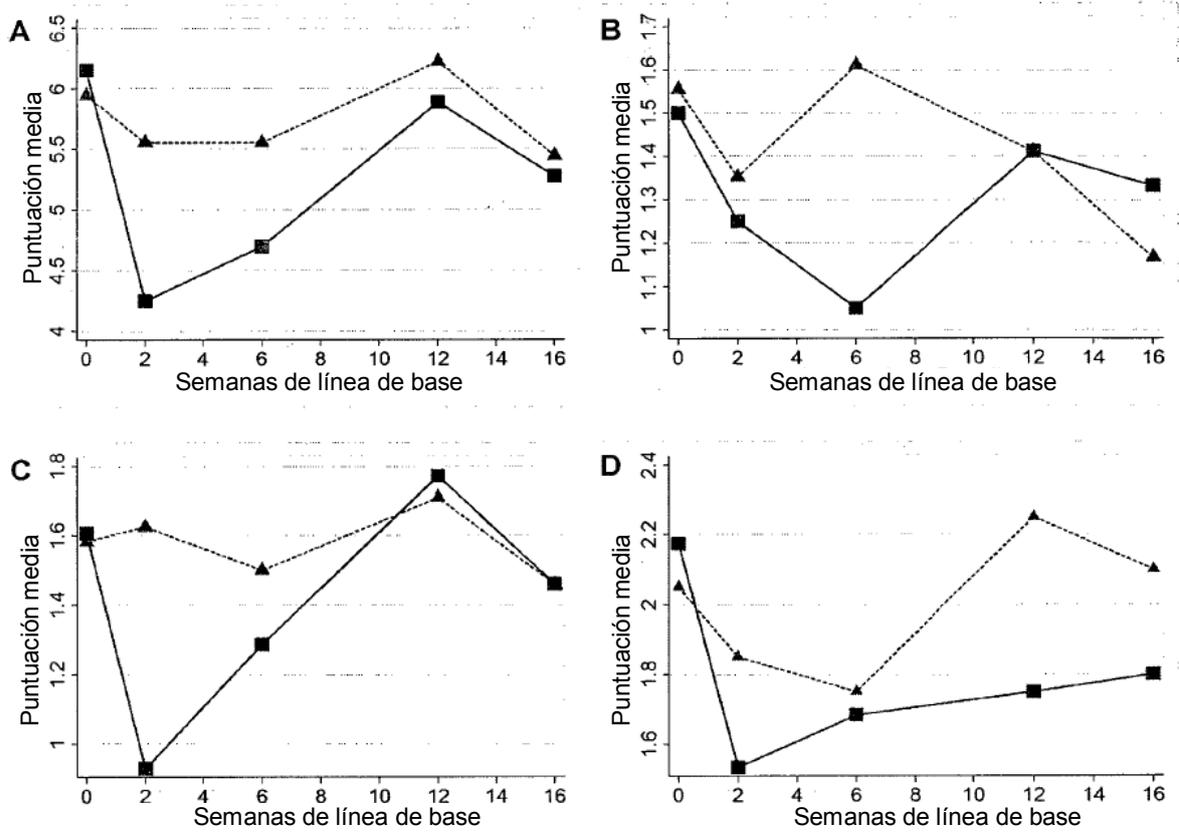
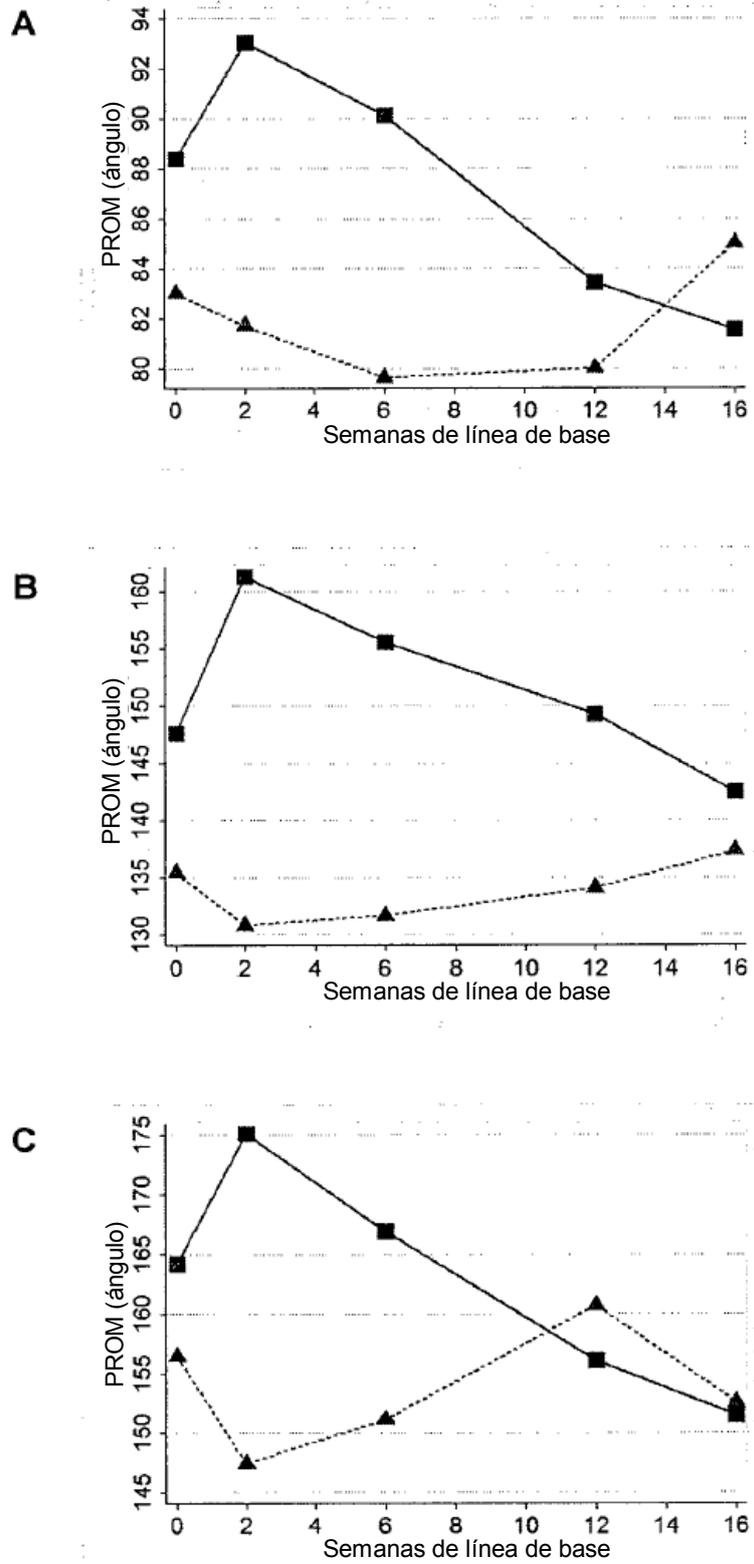


FIG. 2



**FIG. 3**